畜牧业发展中抗菌药应用的“利”与“刃”

于 洋　方亮星　周宇峰　孙 坚　廖晓萍　刘雅红*
华南农业大学 兽医学院 广州 510642

摘要　长期以来，抗菌药为畜牧业的健康发展一直起着保驾护航的重要作用，并且在将来较长时期内，抗菌药仍是集约化养殖业防治细菌病的主要手段。但随着抗菌药在养殖业的广泛使用，耐药菌的出现有可能使人类重新回到对多种感染无药可用的“前抗生素”黑暗时代，抗菌药的耐药性逐渐发展成为全球面临的挑战性问题。鉴于此，文章主要讨论抗菌药给畜牧业养殖所带来的正面影响，以及抗菌药使用所引发的全球耐药性问题，并针对我国国情提出关于抗菌药物应用和耐药性监管的策略、建议及面临的风险。

关键词　抗菌药，畜禽养殖，利弊，耐药性风险，监管

DOI　10.16418/j.issn.1000-3045.2019.02.004

chinaXiv:202303.10300v1

抗菌药是人类历史上伟大的发现之一，是人和动物抵御各种感染性疾病的主要武器，为保障人和动物健康，以及减少经济损失方面作出了巨大的贡献。进入21世纪以来，多种病原菌对抗菌药产生了耐药、多重耐药、泛耐药甚至全耐药现象，给人医和兽医临床带来巨大挑战。我国是畜禽养殖大国，也是兽用抗菌药物生产和使用大国。抗菌药在我国畜牧业的可持续发展中功不可没。与此同时，养殖业广泛使用甚至滥用抗菌药，也造成了畜禽病原菌的耐药率快速上升，耐药水平越来越高，耐药谱越来越广，这使我国成为世界上畜禽病原菌耐药性最严重的国家之一。如果不加以控制，细菌耐药性问题不仅会影响我国畜牧业的可持续健康发展，也将会给食品安全、人类健康、公共卫生方面也带来一系列的危害。

1 抗菌药为畜牧业保驾护航——“利”

1.1 抗菌药有效保障了畜牧业的可持续健康发展

随着畜牧业的生产逐渐趋向现代化、集约化和规模化，抗菌药被广泛用于预防、治疗以及控制多种疾病，在降低动物发病率与死亡率、提高饲料利用率、促生长和改进产品品质等方面都起着无法替代的作用。我国是畜牧大国，畜牧业在我国国民经济中占有

*通讯作者
资助项目：“十三五”国家重点研发计划项目（2016YFD0501300）
修改稿收到日期：2019年2月3日

chinaXiv:202303.10300v1

举足轻重的地位。特别是改革开放以来，畜牧业保持了较高的发展速度，实现了持续增长，我国现已成为世界肉类和禽蛋的第一生产大国[1]。

然而，40年来养殖业的高速增长一直依赖于畜禽养殖规模的扩大和养殖数量的增加，这也导致我国畜禽感染性疾病问题日益突出，尤其是以大肠杆菌病、沙门氏菌病为主的细菌性疾病的发病率呈上升趋势，且疾病的临床表现更加复杂、防治难度更大。当前，畜禽感染性疾病已成为制约我国养殖业健康发展的一大危害，对其防治主要依赖于抗菌药。我国是兽用化学制剂使用量最大的国家之一，据统计，每年至少有5万吨抗菌药物用于养殖业，超过50%的抗菌药用作饲料添加剂。抗菌药的使用保障了我国畜牧业的可持续健康发展，为人民安全和可持续的食物供给提供了坚实保障。

1.2 抗菌药用作饲料添加剂的发展历史

1946年，美国学者Moore等首次报道了将磺胺及链霉素添加于饲料中可以促进雏鸡的生长[2]。随后，相继发现四环素类、大环内酯类、β-内酰胺类等抗菌药，都有促进畜禽生长、增重、增产、提高饲料报酬作用[3-5]。1951年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准允许在没有兽医处方的情况下将抗菌药作为饲料添加剂使用[6]。同样，在20世纪50—60年代，欧洲每个国家都批准了本国关于在动物饲料中使用抗菌药的规定[7]。至21世纪初，世界上约有200多个品种的抗菌药应用于医药、农业和动物饲养业，其中被用作食用动物饲料添加剂的抗菌药约有60余种。这些抗菌药品种在各国的管理程度也不同，相对来说欧盟国家的管理比较严格，而美国和亚太地区国家比较宽松。

我国的抗菌药工业起步较晚，抗菌药作为饲料添加剂的应用也较晚，自20世纪70年代中期，低剂量抗菌药作为食用动物生长促进剂使用才开始日趋流行起来[8]。2001年9月，农业部发布第168号公告《饲料药物添加剂使用规范》，将饲料药物添加剂使用情况分为两类：一类是可在饲料中长时间添加使用的饲料药物添加剂，其产品批准文号须用“药添字”，共12种；另一类仅是通过混饲给药的饲料药物添加剂，产品批准文号须用“兽药字”，共20种（表1）。2001年以后，我国批准的饲料药物添加剂大多为条件性添加，共新增12种（表1）。

表1 我国批准畜禽饲料添加的抗菌药物目录

	抗菌药类别	预混剂/散剂[a]
允许在饲料中长期添加的抗菌药物饲料添加剂（2001年农业部168号公告）	四环素类	金霉素、土霉素钙
	大环内酯类	吉他霉素
	多肽类	硫酸黏菌素[b]、杆菌肽锌/硫酸黏菌素[b]、恩拉霉素、那西肽
	链阳菌素类	维吉尼亚霉素
	喹噁啉类	喹乙醇[b]
	其他	阿维拉霉素、黄霉素、牛至油
条件性添加使用的饲料抗菌药物饲料添加剂（2001年农业部168号公告）	磺胺类	磺胺嘧啶/甲氧嘧啶、磺胺氯吡嗪钠、磺胺噁唑啉/二甲氧苄啶
	大环内酯类	磷酸泰乐菌素、磷酸替米考星、磷酸泰乐菌素/磺胺二甲嘧啶
	喹诺酮类	诺氟沙星/盐酸小檗碱[b]、盐酸环丙沙星/维生素C磷酸酯镁、盐酸环丙沙星/盐酸小檗碱、噁喹散剂
	氨基糖苷类	硫酸新霉素、硫酸安普霉素、越霉素A、潮霉素B
	林可胺类	盐酸林可霉素、盐酸林可霉素/硫酸大观霉素
	截短侧耳素类	延胡索酸泰妙菌素
	酰胺醇类	甲砜霉素散
	其他	地美硝唑、赛地卡霉素
2001年以后批准的饲料抗菌药物添加剂	磺胺类	磺胺对甲氧嘧啶/二甲氧苄啶、复方磺胺间甲氧嘧啶、联磺甲氧苄啶、复方磺胺氯吡嗪钠、磺胺喹噁啉/二甲氧苄啶（水产用）、磺胺间甲氧嘧啶
	大环内酯类	酒石酸泰万菌素
	喹诺酮类	烟酸诺氟沙星预混剂（水产用）[b]
	截短侧耳素类	沃尼妙林
	酰胺醇类	氟苯尼考
	多肽类	亚甲基水杨酸杆菌肽[c]
	喹噁啉类	喹烯酮[c]

a，甲砜霉素散为散剂；其他抗菌药物添加剂均为预混剂
b，为近3年禁用兽用抗菌药物饲料添加剂
c，为2001年后批准的允许在饲料中长期添加的抗菌药物饲料添加剂

chinaXiv:202303.10300v1

1.3 国内外政策及影响

抗菌药用于养殖动物生长促进剂推动了养殖业的发展；然而，饲料中长期、多品种复合添加抗菌药也带来了极大的隐患，其中动物源细菌耐药性所引起的公共卫生安全备受关注。出于对细菌耐药和药物残留的风险考虑，为避免人类健康受到威胁，2006 年 1 月 1 日起，欧盟从法律层面全面禁止抗菌药作为饲料添加剂。美国、荷兰和韩国等发达国家也采取了禁用抗菌药作为饲料添加剂的措施。根据 2018 年世界动物卫生组织（OIE）发布的《兽用抗菌药物使用情况年报》，全球有 86 个国家和地区禁止将抗菌药作为促生长剂；37 个国家和地区允许抗菌药用作促生长剂；23 个国家和地区对于抗菌药用作促生长剂使用情况不明（由于缺乏相关法规文件）。自 2015 年，我国农业部先后禁止了 6 种兽用抗菌药用于食品动物生产。当前，为应对动物源细菌耐药的挑战，加强兽用抗菌药的科学管理水平，我国坚决淘汰存在安全隐患的兽药品种，大力推进对促生长用、人兽共用以及动物专用抗菌药的风险评估，实施“退出行动”——2020 年底前将撤回所有品种的促生长类抗菌药添加剂；同时，针对抗菌药促生长剂采取不审批原则。

尽管欧盟禁止饲用抗菌促生长剂（以下简称“禁抗”）的主要原因在于，动物使用抗菌促生长剂会连带引发人源致病菌的耐药性问题；但是，“禁抗”给养殖业以及人类健康带来的影响却存在一定争议。一方面，欧盟“禁抗”，尤其是最初几年，导致治疗抗菌药用量增加、养殖生产性能下降以及食品动物感染性疾病发病率增加。例如，由大肠杆菌和劳森菌感染引起的早期断奶仔猪腹泻死亡率增加，由艰难梭菌引起的肉鸡坏死性肠炎发病率增加等，导致治疗用抗菌药的比例显著上升[9]。此外，饲料中禁用抗菌药对动物药品行业的发展也有着重要影响。由于政府干预约束加大、审查指标严格、评估标准高，影响了开发新兽药的积极性。还有报道称，欧盟“禁抗”导致人的沙门氏菌和空肠弯曲菌感染率增加，并且这些菌株对四环素、磺胺药以及氟喹诺酮类药物的耐药性增加[9]。

然而从长远来看，欧盟“禁抗”后抗菌药使用总量呈现下降趋势，并且对畜禽养殖生产力影响并不大。例如，丹麦、挪威和瑞典等国“禁抗”后，整体上食品动物抗菌药的年使用总量呈下降趋势；挪威“禁抗”后，治疗抗菌药使用量也呈现大幅度下降趋势[2]；丹麦在“禁抗”前后（1992—2008 年），通过评价生猪产量、断奶仔猪和肥育仔猪平均日增量以及死亡率等指标，发现生猪生产力有所提高[10]；瑞典“禁抗”13 年后，不仅食品动物中抗菌药使用量下降 55%，并且还维持着相对较低的抗菌药耐药性[11]。由于不同国家养殖方式存在差异，欧盟“禁抗”带来的影响不一定能在其他国家重现。因而，“禁抗”决策的制定需要权衡利弊、因地因时制宜，综合考虑禁用抗菌促生长剂对耐药性风险的控制作用，以及对动物养殖业和人类公共健康的影响。

2 抗菌药使用带来全球的耐药性威胁问题——“刃”

抗菌药在防治动物疾病、促进养殖业持续健康发展中起着举足轻重的作用，然而，伴随着其在畜禽养殖中广泛使用甚至滥用，造成细菌耐药性问题日益突出。值得注意的是，人类 60% 以上的病原菌（尤其是沙门氏菌、弯曲菌等食源性病原菌）来源于动物——动物源耐药菌可通过食物链传播给人，或将其耐药遗传物质转移给人体病原菌。因此，动物源细菌耐药性问题不仅影响我国养殖业持续健康发展，也威胁着公众健康。

2.1 抗菌药与耐药性发展历史

1928 年弗莱明发现青霉素，1932 年第一个磺胺类药物百浪多息首先合成。1945—1960 年链霉素、氯霉素、金霉素、土环素以及红霉素等相继问世，迎来了抗生素发现的“黄金时代”，目前临床中使用的

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

大部分抗菌药物都是在这期间发现的。1970—1980年是“医用抗菌药的黄金时代”，大多数医用抗菌药物是通过已发现的抗生素结构进行改造而获得的，如广谱半合成青霉素类，第二、三代头孢菌素，以及第三代氟喹诺酮类药物等，它们具有更好的药理学特性且不易产生耐药性。自20世纪60年代以来，审批于临床使用的具有全新结构的抗菌药种类越来越少，个中原因复杂[12]。从磺胺药的问世到青霉素等β-内酰胺类抗菌药的不断发展，以及其他抗菌药陆续投入临床使用，抗菌药在人类与感染性疾病的斗争以及畜牧业健康发展中发挥了举足轻重的作用。

抗菌药的发展史其实也是细菌耐药性的发展史。多数抗菌药在临床应用3—12年后开始出现耐药菌，有的在应用之初即出现耐药菌。1937年，人类第一种有效的抗菌药物——磺胺类药物问世，然而在其应用之初细菌耐药性问题便有报道。青霉素于1943年用于临床，然而1940年就发现了产青霉素酶的耐药金黄色葡萄球菌[13]。1961年，甲氧西林问世并投入临床使用，不久之后，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）出现[14]。利奈唑胺耐药的革兰氏阳性菌在2000年美国FDA批准利奈唑胺用于临床后也被发现，并且还发现了质粒介导恶唑烷酮类抗菌药耐药的新机制——由多重耐药基因 *cfr*[15]和多重耐药外排泵基因 *optrA* 介导的耐药[16]。20世纪60年代以来，伴随着广谱青霉素及头孢菌素的开发与应用，革兰氏阴性菌对头孢菌素的耐药引起了国内外的关注，质粒介导的水解头孢菌素的β-内酰胺酶TEM、SHV、OXA、pAmpC以及CTX-M型等相继发现；至21世纪后，CTX-M型已成为大肠杆菌中介导第三代头孢菌素耐药的主要机制[17]。1985年人工合成氟喹诺酮类药物（FQs）用于临床，当时认为对这类抗菌药的耐药性似乎是不会发生的。然而，伴随着其应用，不仅出现耐药菌，还发现介导低水平FQs耐药的新机制——质粒介导可水平转移的喹诺酮耐药决定基因 *qnr*[18]。近年来，碳青霉烯类抗菌药及黏菌素成为临床治疗革兰氏阴性菌感染的最后一道防线；相应地，质粒介导的碳青霉烯类耐药基因（尤其是 bla_{NDM}）[19]以及质粒介导的黏菌素耐药基因（*mcr*-1）[20]相继被发现，且足迹遍布全球。尽管细菌耐药性是一种自然发生的现象，然而耐药菌的代代进化及其在整个微生物种群中的分布，却是多年来人类不合理使用甚至滥用抗菌药产生了长期选择性压力导致的结果[21]。

2.2 抗菌药耐药性机制和耐药性传播的驱动因素

细菌产生耐药的机制主要包括降低细胞膜的通透性、主动外排、产生灭活酶使抗菌药失活、修饰抗菌药物作用靶位以及改变代谢途径等[22,23]。抗菌药耐药性可分为固有耐药和获得性耐药：前者是由细菌染色体上基因决定的，天然地对抗菌药不敏感；后者是敏感细菌通过自身基因突变或外源性获得耐药基因而导致的，由细菌在长期的抗菌药选择压力下产生。基因的水平转移是细菌获得耐药性的主要方式，而介导其发生转移的可移动元件包括质粒、转座子、整合子以及插入序列等[24]。其中，质粒可通过接合转移、转化、转导和转座等方式介导耐药基因在细菌间发生转移，这是导致耐药性问题日益严重的重要原因[25]。

抗菌药物在卫生保健、畜牧业、园艺以及水产养殖中广泛应用，尤其是不合理使用和滥用，对人、动物和环境细菌菌群中耐药基因的出现、表达、选择、滞留和转移都产生影响，是获得性耐药基因的重要驱动力[26]。此外，随着人类生活的进步、工业的发展、规模化养殖的高速提升，生活用水、医院污水、工业废水以及养殖场粪污大量排放到环境中，导致抗菌药、重金属以及消毒剂等在畜禽养殖环境或河流湖泊中残留与蓄积，对耐药菌及耐药质粒的维持与传播提供选择压力，在一定程度上促进了耐药性的传播[27]。野生动物与周边环境以及其他动物接触，使野生动物成了耐药基因的储存库[27]。随着野生动物的不断活动，尤其是具有迁徙习性的动物（如候鸟），会将耐

chinaXiv:202303.10300v1

药菌/耐药基因传播到更远的地方[28]，从而促进耐药性的传播。此外，20世纪末以来，经济的迅速发展加剧了不同地区、国家人群的流动，跨国旅行尤其是“医疗旅行”日益盛行，也会促进耐药性的传播[29]。总之，驱动耐药性传播的因素是多方面、复杂的，因而，应对耐药性防控也需要全方面考虑。

2.3 全球行动计划控制耐药性的威胁

当前细菌耐药性问题严峻，然而许多国家在应对抗菌药耐药性的重要工具存在差距或者不具备一些基础系统，如跟踪、监测耐药的基本系统等。世界卫生组织（WHO）于2015年发布了《控制细菌耐药性全球行动计划》，要求各国携手合作，加大研究力度、深度，共同应对抗菌药耐药性。2016年，在二十国集团（G20）杭州峰会和联合国大会上，耐药性问题首次被提上议程，全球各国都紧锣密鼓地投入人力和财力研究控制细菌耐药性的策略。我国政府于2016年开始了遏制细菌耐药的国家行动，2016年8月，国家卫计委、国家发改委等14个部门联合发布《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020年）》；2017年6月，农业部印发了《全国遏制动物源细菌耐药行动计划（2017—2020年）》，全面推进动物源细菌耐药性控制工作。

3 动物源细菌耐药性防控策略

3.1 面对抗菌药物耐药性的应对措施

（1）加强优化耐药性监测网。抗菌药耐药性监测网可对临床耐药性进行实时跟踪，通过持续分析耐药性数据，可及时发现耐药性暴发情况及其发展趋势，这对于防控重大耐药菌传染病的暴发具有重要意义[30]。目前，大多数国家和国际监测系统均侧重于对患者的监测，仅有少部分国家监测食品动物的耐药性，环境耐药性的监测甚至被完全忽略。各国应重视动物、环境耐药性问题，并把它们与人的耐药性监测放在同等重要的地位，建立更完善的耐药监测系统[2]。

（2）严密监控抗菌药在畜禽养殖中的使用。这对耐药性的控制尤为重要，为了更好地监控抗菌药使情况，需要加强以下措施：①抗菌药生产企业和经销商应配合兽医主管部门收集和分析生产和销售记录，密切观察不同品种抗菌药的销售情况。②畜禽养殖场应建立合理的养殖档案管理，详细记录药物的使用情况，并且积极配合兽医主管部门收集抗菌药的使用记录，严密监控抗菌药在动物中的用量趋势。③畜禽养殖场使用兽药应在执业兽医师的指导下进行，遵守处方药和非处方药分类管理及休药期制度。④动物疫病监督机构应实时监控食源性病原微生物的耐药性，密切观察食品动物耐药性和抗菌药使用之间的关联，根据食源性病原微生物的耐药性情况宏观调控抗菌药的生产销售。

（3）规范管理制度，启动政策法律施压。抗菌药物在养殖业中的生产、销售和使用不但需要专业队伍的维护，也需要法律法规的监督。畜禽养殖场是抗菌药物的直接使用者，所以国家在监控好抗菌药生产和使用的同时，更需要加强基层一线从业人员的兽药使用规范，建设一支专业素养更强大的队伍。①整顿兽用抗菌药物的市场秩序，完善畜禽养殖抗菌药物的管理法规，明确畜禽养殖合理用药的基本原则并控制抗菌药物滥用的情况。②加强相关人员的知识培训，提高基层从业人员素质，从而避免因从业人员的专业素养不高以及安全用药意识不够而导致抗菌药物的滥用[31]。③增强法律层面兽用抗菌药违法违规行为的惩罚力度，改善目前因惩罚力度不够而造成的屡罚不改的局面。

（4）延长药物有效寿命——合理应用抗菌药。抗菌药的不合理使用极大缩短了其有效寿命，为了最大程度发挥抗菌作用、延缓细菌耐药性的产生和发展，兽医临床应合理、科学和谨慎地使用抗菌药。①加强抗菌药的使用管理。完善养殖场兽药出入库和用药档案记录管理，加强养殖人员和基层兽医培训，了解兽

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

用抗菌药的使用范围和方式，严格执行兽用处方药制度。② 基于病原菌特点针对性选用药物。兽医临床应在明确感染病原菌药敏结果的基础上，选用适宜的、高敏感性的药物进行抗感染治疗。③ 根据药动/药效学（PK/PD）特点优化给药方案。整合生理、群体药动学和 PK/PD 同步模型研究，明确抗菌药治疗特定病原菌感染的量效关系，调整和优化现有抗菌药物的给药策略。④ 抗菌药的联合应用。在开发新型抗菌药日益困难的现状下，合理的联合用药可发挥药物的协同作用以提高临床疗效，延缓耐药菌的产生和富集。

3.2 新型抗菌药物的研发与应用

（1）开发动物专用抗菌药物。在动物体内应用医用抗菌药物会导致细菌耐药性（包括对化学结构相似药物的耐药性）通过食物链或环境传播给人，从而影响医用抗菌药物的临床治疗效果，威胁人类健康。因而，切断细菌耐药性在人与动物间的联系，开发动物专用抗菌药势在必行。例如，国内外学者通过改造截短侧耳素母核的 C12 和 C14 支链，发现了 C12 衍化物 12-epi-pleuromutilins 具有广泛的抗菌活性（包括抗革兰氏阴性菌），还获得了 C14 支链上连接的一系列截短侧耳素类化合物，其中一些具有良好的抗革兰氏阳性菌作用（尤其是金黄色葡萄球菌）[32,33]。

（2）开发细菌耐药性逆转剂。以主要的细菌耐药机制为靶标开发耐药逆转剂，可以增强或保护已有抗菌药物的活性，是控制病原菌耐药性的一条有效途径。当前，细菌耐药逆转剂主要有 β- 内酰胺酶抑制剂，如针对金属离子结合抑制、共价键形成抑制以及变构抑制机制等开发的一系列金属 β- 内酰胺酶抑制剂[34]；外排泵天然抑制剂，如植物提取物 5- 甲氧基大风子品-D 可抑制金葡菌主要外排泵 NorA，从而提高其对诺氟沙星的敏感性[35]；增加细胞膜通透性提高抗菌药物摄入的小分子抗生素佐剂，如低剂量的黏菌素可提高利福平和万古霉素对革兰氏阴性菌的抗菌活性[36,37]；改变代谢环境的小分子抗生素佐剂，如葡萄糖或丙氨酸小分子提高卡那霉素抗菌活性[38]。此外，鉴于质粒在细菌耐药性散播所起的重要作用，开发耐药质粒的消除剂也是控制细菌耐药性的有效手段。传统的细菌质粒的化学治疗主要通过筛选抗菌药物、天然化合物等抑制质粒的复制、接合转移以及利用解离后致死系统编码的相关毒素来消除质粒或阻断质粒的传播[39]。近年来，伴随着基因编辑技术 CRISPR/Cas 系统的问世，已有研究应用该技术构建打靶基因的自我转移性传递载体，干扰质粒的复制或阻断质粒的转移，从而控制耐药基因在细菌水平转移[39]。目前细菌耐药消减技术正在如火如荼地进行中，然而多处于实验室研究阶段，缺乏相应的产品，有待进一步探索。

（3）开发细菌致病力抑制剂。以细菌致病相关因子为靶标开发致病力抑制剂，不仅可有效控制致病性耐药菌感染，而且对其选择压力较小。当前，耐药菌致病力抑制剂主要有细菌毒力抑制剂，如低浓度查尔酮可抑制金黄色葡萄球菌以及单增李斯特菌分选酶 A 的活性，可作为潜在的抗其感染的先导化合物[40,41]；群体感应（QS）抑制剂，已有研究发现一些群体感应淬灭酶和抑制剂，通过抑制 QS 信号分子合成、促进 QS 信号分子的降解、降低转录调节蛋白等阻断 QS 系统的功能，防治细菌受 QS 系统调控的致害作用[42]；生物被膜抑制剂，近年来报道的抗生物被膜分子主要包括植物活性化合物、螯合剂、多肽抗生素以及合成化合物等，其可阻止生物被膜形成，从而达到清除病原菌[43]。细菌致病力抑制剂在临床治疗耐药病原菌上具有很好的应用前景，然而目前仍多处于实验室研究阶段。

（4）开发生物制剂——抗菌疫苗和噬菌体。生物制剂噬菌体和抗菌疫苗不仅是控制感染性疾病的重要手段，也是遏制抗生素耐药性的有效途径之一。自 1957 年以来，我国已批准 100 多个兽用细菌疫苗（不包括微生态），主要为常规的家畜家禽

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

用，而大家畜、特种动物、观赏动物、宠物、水禽以及水生动物等用的疫苗非常稀缺[44]。随着抗生素耐药性问题的日益严重，细菌疫苗在治疗耐药病原菌感染等领域展现良好应用前景。不过，总体来说疫苗对病毒病有比较好的预防效果，但对细菌病的预防效果较差，对已经发生的细菌感染性疾病效果较差。噬菌体治疗可防治大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌及绿脓杆菌等多种耐药病原菌感染性疾病，此外还可用于抑制耐药质粒的接合转移，从而控制耐药性传播[45,46]。然而，现有的证据还不够评价噬菌体在治疗感染性疾病中所起的作用，未来需进一步在联合噬菌体“鸡尾酒”制剂对耐药菌清除噬菌体效果评价和靶动物安全性及体内噬菌体消减上开展研究。

4 未来面临的风险及防范

4.1 平衡抗菌药物的普及和滥用

*抗菌药耐药性毋庸置疑已经成为当今时代的热点问题。*耐药性的发生发展必然会导致使用抗菌药物成功控制住的感染性疾病再次复发，这对人类健康无疑是重大威胁，亟待全球各国从政治层面给予高度重视。然而，把目光和焦点只放在耐药性上又过于局限，使我们不能够从宏观的角度审视抗菌药物，忽视了抗菌药对于世界医疗的发展是非常珍贵的资源。因此，在认识到耐药性对人类和动物健康威胁的同时，也不要忽略这样的事实——全球有更多的人死于感染后抗菌药使用不及时，或者是根本得不到抗菌药的有效救治，这些情况下的死亡率远远高于耐药病原菌感染引起的死亡率。

*耐药性在人、动物、环境间广泛传播。*抗菌药物在医疗领域以及养殖业中的大量使用，不仅会使人和动物体内的大量微生物获得耐药性，而且，由于抗菌药物残留以及耐药菌/耐药基因的传递与交换，还会增加环境中耐药基因的丰度和多样性。养殖水域、污水处理厂、河流、沉积物和土壤等环境耐药基因/耐药菌，经过动物或人类的活动又有可能传播到人类中去，造成耐药性的进一步扩散。人—动物—环境构成的耐药性传播网络十分复杂，加之质粒、整合子-基因盒系统、整合性接合元件、转座子等可移动性遗传元件介导的水平转移，使耐药基因在同种属或不同种属的细菌之间进行传播，致使细菌的耐药问题更加严峻。面对耐药性在人医临床、动物养殖和生态环境中广泛的扩散和传播现状，需要多个学科领域、多个部门之间乃至世界各国的通力合作才能遏制耐药的传播与扩散。

4.2 临床治疗细菌传染性疾病很可能“无药可用”

*近年来，耐药性问题日益严峻，多重耐药、泛耐药菌不断涌现。*耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌（包括NDM-1）、多重耐药铜绿假单胞菌（MDR-PA）、多重耐药结核杆菌（XTB）以及泛耐药不动杆菌（PDR-AB）等超级耐药菌的不断出现，给临床感染性疾病治疗带来了极大的挑战。今天不行动，或许明天面对重症感染我们将真的面临“无药可医”处境。

*即便去除抗菌药选择性压力，细菌耐药性仍然不能消除。*细菌耐药性是典型的达尔文竞争理论的体现，抗菌药在人医和兽医上广泛使用，加剧了其发展与传播。然而，抗菌药物的选择压力与细菌耐药性之间的关系极其复杂。例如，美国FDA于2005年撤销了恩诺沙星在家禽中的应用，美国肉鸡中空肠弯曲杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药率虽然在禁后2年（2005—2007年）有一定的下降，但随后（2007—2010年）仍然保持上升趋势[47]。此外，质粒具有强大的可塑性，不仅可捕获多种抗生素耐药基因，还可获得致病毒力因子、重金属耐受因子、消毒剂耐药基因等其他附属基因。即使不使用抗菌药物，在其他选择压力，如重金属和消毒剂

ChinaXiv合作期刊

等作用下，也可促进与其他附属基因共存于同一质粒上的耐药基因的维持与散播。因而，须多方位、综合考虑控制耐药性的应对策略。

5 结语

抗菌药在畜禽养殖上功不可没，然而，不合理使用甚至滥用抗菌药带来的细菌耐药性问题已受到全球关注。2019年，WHO已将抗微生物药物耐药性列为全球十大健康威胁之一，控制耐药性已迫在眉睫。尽管动物源细菌耐药性问题与畜禽养殖上抗菌药使用分不开，然而，驱动耐药性传播的因素是复杂的。如何有效控制动物源细菌耐药性，需要综合考虑耐药机制、微生物种属、特定的抗菌药物，以及用药方案等多方面因素，还需渗透“同一健康”（One Health）理念，因地因时制宜，制定符合国情的畜禽用药方针，建立我国特色的动物源耐药性监管和防控策略。

参考文献

1 方廷松. 从根上查找解决问题的答案 禽畜肠道常见疾病防治国际研讨会之创新思维. 中国动物保健, 2010, 12(5): 10-11.

2 Moore P R, Evenson A, Luckey T D, et al. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. Journal of Biological Chemistry, 1946, 165(2): 437-441.

3 Aarestrup F M, Carstensen B. Effect of tylosin used as a growth promoter on the occurrence of macrolide-resistant enterococci and staphylococci in pigs. Microbial Drug Resistance, 1998, 4(4): 307-312.

4 Vc S, Hm M, Pw C, et al. Growth response of swine fed penicillin. Antibiot Chemother, 1951, 1(1): 41-46.

5 Jukes T H, Stokstad E, Tayloe R, et al. Growth-promoting effect of aureomycin on pigs. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1950, 26: 324-325.

6 Jones F, Ricke S. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. Poultry Science, 2003, 82(4): 613-617.

7 Castanon J. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. Poultry Science, 2007, 86(11): 2466-2471.

8 徐士新. 我国对抗菌药物耐药性应采取的措施. 中国兽药杂志, 2001, 35(6): 39-41.

9 Casewell M, Friis C, Marco E, et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, 52(2): 159-161.

10 Aarestrup F M, Jensen V F, Emborg H-D, et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. American Journal of Veterinary Research, 2010, 71(7): 726-733.

11 Wierup M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. Microbial Drug Resistance, 2001, 7(2): 183-190.

12 Wright G D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. Nature Reviews Microbiology, 2007, 5(3): 175-186.

13 Abraham E P, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin 1940. Reviews of Infectious Diseases, 1988, 10(4): 677-678.

14 Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2010, 74(3): 417-433.

15 Long K S, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, et al. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicols, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. Antimicrob Agents Chemother,

chinaXiv:202303.10300v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

2006, 50(7): 2500-2505.

16 Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(8): 2182-2190.

17 Canton R, Gonzalez-Alba J M, Galan J C. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. Frontiers in Microbiology, 2012, 3: 110.

18 Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby G A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet, 1998, 351(9105): 797-799.

19 Walsh T R, Weeks J, Livermore D M, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. The Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(5): 355-362.

20 Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.

21 Davies J. What are antibiotics? Archaic functions for modern activities. Molecular Microbiology, 1990, 4(8): 1227-1232.

22 Dever L A, Dermody T S. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. Archives of Internal Medicine, 1991, 151(5): 886-895.

23 Blair J M, Webber M A, Baylay A J, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(1): 42.

24 Stokes H W, Gillings M R. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS Microbiology Reviews, 2011, 35(5): 790-819.

25 Bennett P. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. British Journal of Pharmacology, 2008, 153(S1): S347-S357.

26 Holmes A H, Moore L S, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. The Lancet, 2016, 387(10014): 176-187.

27 Huijbers P M, Blaak H, De Jong M C, et al. Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: a review. Environmental Science & Technology, 2015, 49(20): 11993-12004.

28 Dolejska M, Bierošová B, Kohoutova L, et al. Antibiotic-resistant *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates with integrons and extended-spectrum beta-lactamases in surface water and sympatric black-headed gulls. Journal of Applied Microbiology, 2009, 106(6): 1941-1950.

29 Van Der Bij A K, Pitout J D. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012, 67(9): 2090-2100.

30 Moore P, Evenson A, Luckey T, et al. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. Journal of Biological Chemistry, 1946, 165(2): 437-441.

31 Das P, Horton R. Antibiotics: achieving the balance between access and excess. The Lancet, 2016, 387(10014): 102-104.

32 Luo J, Yang Q E, Yang Y Y, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel pleuromutilin derivatives having a piperazine ring. Chemical Biology Drug Design, 2016, 88: 699-709.

33 Murphy S K, Zeng M, Herzon S B. A modular and enantioselective synthesis of the pleuromutilin antibiotics. Science, 2017, 356(6341): 956-959.

34 Ju L C, Cheng Z, Fast W, et al. The continuing challenge of metallo-β-lactamase inhibition: mechanism matters. Trends in Pharmacological Sciences, 2018. https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.007.

35 Lowrence R C, Raman T, Makala H V, et al. Dithiazole thione derivative as competitive NorA efflux pump inhibitor to curtail

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

multi drug resistant clinical isolate of MRSA in a zebrafish infection model. Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100(21): 9265-9281.

36 Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, et al. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009, 63(3): 534-542.

37 Gordon N C, Png K, Wareham D W. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(12): 5316-5322.

38 Peng B, Su Y, Li H, et al. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. Cell Metabolism, 2015, 21(2): 249-262.

39 Buckner M M C, Ciusa M L, Piddock L J V. Strategies to combat antimicrobial resistance: anti-plasmid and plasmid curing. FEMS Microbiology Reviews, 2018, 42(6): 781-804.

40 Zhang B, Teng Z, Li X, et al. Chalcone attenuates staphylococcus aureus virulence by targeting sortase A and Alpha-Hemolysin. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1715.

41 Li H, Chen Y, Zhang B, et al. Inhibition of sortase A by chalcone prevents Listeria monocytogenes infection. Biochemical Pharmacology, 2016, 106: 19-29.

42 Kalia V C, Purohit H J. Quenching the quorum sensing system: potential antibacterial drug targets. Critical Reviews in Microbiology, 2011, 37(2): 121-140.

43 Roy R, Tiwari M, Donelli G, et al. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. Virulence, 2018, 9(1): 522-554.

44 李伟杰, 蒋桃珍, 魏财文, 等. 我国兽用细菌疫苗生产用微生物的惠益分享现状与对策建议. 中国兽药杂志, 2015, 49(11): 1-4.

45 Golkar Z, Bagasra O, Pace D G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. The Journal of Infection in Developing Countries, 2014, 8(2): 129-136.

46 Buckner M M C, Ciusa M L, Piddock L J V. Strategies to combat antimicrobial resistance: anti-plasmid and plasmid curing. FEMS Microbiology Reviews, 2018, 42(6): 781-804.

47 U.S. Food and Durg Administration. FDA Releases 2014 NARMS Integrated Report; Finds Measurable Improvements in Antimicrobial Resistance Levels. [2016-11-18]. https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm529719.htm.

Benefit and Risk of Utilizing Antimicrobials in Animal Husbandry Development

YU Yang FANG Liangxing ZHOU Yufeng SUN Jian LIAO Xiaoping LIU Yahong*

(College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract For decades, antimicrobials have played a key role in helping and protecting the sound development of animal husbandry. Undoubtedly, for intensive farming, antibiotics will still be one of the essential strategies for preventing and treating the bacterial infectious disease in a very long time. Nevertheless, due to the widely use of antimicrobials, the resistant bacteria and antimicrobial resistance have emerged, which become a severe challenge threatening the whole public for returning to the “pre-antibiotic era”. For

*Corresponding author

ChinaXiv合作期刊

comprehensively understanding of this issue, here this study focuses on the pros and cons of using antibiotics in livestock, global experience in balancing the use of drugs and the control of antimicrobial resistance, and the advices and strategies are raised specifically for China.

Keywords antimicrobials, livestock and poultry farming, benefit and risk, antimicrobial resistance, supervision and management



于 洋 华南农业大学，博士。主要从事兽医药物代谢动力学、药物效应动力学、药动药效同步模型、以及抗生素耐药性等方向的研究。E-mail: graceyyu@scau.edu.cn

YU Yang Ph.D., Graduated from South China Agricultural University. Her research mainly focuses on pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD modelling, and antimicrobial resistance.
E-mail: graceyyu@scau.edu.cn



刘雅红 华南农业大学校长，教授。长期从事兽医药代动力学、新兽药研发、病原微生物耐药性、与兽药残留快速检测的研究，曾获国家科技进步奖二等奖。先后主持国家杰出青年基金、教育部创新团队项目、国家自然科学基金、国家“十三五”重点研发项目等30多项科研项目。现任国务院学位委员会学科评议组成员、国家自然科学基金委员会学科评审组成员、国家农产品质量安全风险评估专家委员会委员、*Animal Health Modeling and Simulation Society*中国区委员。E-mail: lyh@scau.edu.cn

LIU Yahong Professor of veterinary pharmacology and the President of South China Agricultural University (SCAU). Professor Liu has long been played a leading role in research of veterinary pharmacokinetics, development of novel veterinary antimicrobials, antimicrobial resistance, and drug residue, and achieved the Second Prize of National Science and Technology Advancement Award. She has hosted more than 30 research programs founded by the National Science Fund for Distinguished Young Scholars, the Innovation Research Team by Ministry of Education, National Key Research and Development Program of China of 13th Five-Year Plan Plan. She is a member of Academic Degrees Committee of the State Council in Veterinary Science and *Animal Health Modeling and Simulation Society*. E-mail: lyh@scau.edu.cn

■责任编辑：张帆

chinaXiv:202303.10300v1

chinaXiv:202303.10300v1

参考文献（双语版）

1 方廷松. 从根上查找解决问题的答案 禽畜肠道常见疾病防治国际研讨会之创新思维. 中国动物保健, 2010, 12(5): 10-11.

Fang T S. Find the crucial answer to the problem: Innovative thinking of the international symposium on prevention and treatment of common intestinal diseases of livestock and poultry. China Animal Health, 2010, 12(5): 10-11. (in Chinese)

2 Moore P R, Evenson A, Luckey T D, et al. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. Journal of Biological Chemistry, 1946, 165(2): 437-441.

3 Aarestrup F M, Carstensen B. Effect of tylosin used as a growth promoter on the occurrence of macrolide-resistant enterococci and staphylococci in pigs. Microbial Drug Resistance, 1998, 4(4): 307-312.

4 Vc S, Hm M, Pw C, et al. Growth response of swine fed penicillin. Antibiot Chemother, 1951, 1(1): 41-46.

5 Jukes T H, Stokstad E, Tayloe R, et al. *GROWTH*-promoting effect of aureomycin on pigs. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1950, 26(2): 324-325.

6 Jones F, Ricke S. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. Poultry Science, 2003, 82(4): 613-617.

7 Castanon J. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. Poultry Science, 2007, 86(11): 2466-2471.

8 徐士新. 我国对抗菌药物耐药性应采取的措施. 中国兽药杂志, 2001, 35(6): 39-41.

Xu S X. Measures to be taken for antimicrobial resistance in China. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2001, 35(6): 39-41. (in Chinese)

9 Casewell M, Friis C, Marco E, et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, 52(2): 159-161.

10 Aarestrup F M, Jensen V F, Emborg H-D, et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. American Journal of Veterinary Research, 2010, 71(7): 726-733.

11 Wierup M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.), 2001, 7(2): 183-190.

12 Wright G D. The antibiotic resistome: The *Nexus* of chemical and genetic diversity. Nature Reviews Microbiology, 2007, 5(3): 175-186.

13 Abraham E P, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin 1940. Reviews of Infectious Diseases, 1988, 10(4): 677-678.

14 Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR, 2010, 74(3): 417-433.

15 Long K S, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, et al. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicols, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(7): 2500-2505.

16 Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(8): 2182-2190.

17 Cantón R, González-Alba J M, Galán J C. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. Frontiers in Microbiology, 2012, 3: 110.

18 Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby G A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. The Lancet, 1998,

ChinaXiv合作期刊

351(9105): 797-799.

19 Walsh T R, Weeks J, Livermore D M, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. The Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(5): 355-362.

20 Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.

21 Davies J. What are antibiotics? Archaic functions for modern activities. Molecular Microbiology, 1990, 4(8): 1227-1232.

22 Dever L A, Dermody T S. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. Archives of Internal Medicine, 1991, 151(5): 886-895.

23 Blair J M, Webber M A, Baylay A J, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(1): 42-51.

24 Stokes H W, Gillings M R. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS Microbiology Reviews, 2011, 35(5): 790-819.

25 Bennett P. Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. British Journal of Pharmacology, 2008, 153(S1): S347-S357.

26 Holmes A H, Moore L S, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. The Lancet, 2016, 387(10014): 176-187.

27 Huijbers P M, Blaak H, De Jong M C, et al. Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: A review. Environmental Science & Technology, 2015, 49(20): 11993-12004.

28 Dolejská M, Bierošová B, Kohoutová L, et al. Antibiotic-resistant Salmonella and Escherichia coli isolates with integrons and extended-spectrum beta-lactamases in surface water and sympatric black-headed gulls. Journal of Applied Microbiology, 2009, 106(6): 1941-1950.

29 Van Der Bij A K, Pitout J D. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012, 67(9): 2090-2100.

30 Moore P, Evenson A, Luckey T, et al. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. Journal of Biological Chemistry, 1946, 165(2): 437-441.

31 Das P, Horton R. Antibiotics: Achieving the balance between access and excess. Lancet (London, England), 2016, 387(10014): 102-104.

32 Luo J, Yang Q E, Yang Y Y, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel pleuromutilin derivatives having a piperazine ring. Chemical Biology & Drug Design, 2016, 88(5): 699-709.

33 Murphy S K, Zeng M, Herzon S B. A modular and enantioselective synthesis of the pleuromutilin antibiotics. Science, 2017, 356(6341): 956-959.

34 Ju L C, Cheng Z, Fast W, et al. The continuing challenge of metallo-β-lactamase inhibition: Mechanism matters. Trends in Pharmacological Sciences, 2018, 39(7): 635-647.

35 Lowrence R C, Raman T, Makala H V, et al. Dithiazole *Thione* derivative as competitive NorA efflux pump inhibitor to curtail multi drug resistant clinical isolate of MRSA in a zebrafish infection model. Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100(21): 9265-9281.

36 Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, et al. Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009, 63(3): 534-542.

37 Gordon N C, Png K, Wareham D W. Potent synergy

chinaXiv:202303.10300v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.10300v1

and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(12): 5316-5322.

38 Peng B, Su Y, Li H, et al. Exogenous alanine and/or glucose plus kanamycin kills antibiotic-resistant bacteria. Cell Metabolism, 2015, 21(2): 249-262.

39 Buckner M M C, Ciusa M L, Piddock L J V. Strategies to combat antimicrobial resistance: Anti-plasmid and plasmid curing. FEMS Microbiology Reviews, 2018, 42(6): 781-804.

40 Zhang B, Teng Z, Li X, et al. Chalcone attenuates *Staphylococcus aureus* virulence by targeting sortase A and Alpha-Hemolysin. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1715.

41 Li H, Chen Y, Zhang B, et al. Inhibition of sortase A by chalcone prevents Listeria *monocytogenes* infection. Biochemical Pharmacology, 2016, 106: 19-29.

42 Kalia V C, Purohit H J. Quenching the quorum sensing system: Potential antibacterial drug targets. Critical Reviews in Microbiology, 2011, 37(2): 121-140.

43 Roy R, Tiwari M, Donelli G, et al. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. Virulence, 2018, 9(1): 522-554.

44 李伟杰, 蒋桃珍, 魏财文, 等. 我国兽用细菌疫苗生产用微生物的惠益分享现状与对策建议. 中国兽药杂志, 2015, 49(11): 1-4.

Li W J, Jiang T Z, Wei C W, et al. The status quo and countermeasures of benefit-sharing of veterinary vaccines production with bacteriain in China. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2015, 49(11): 1-4. (in Chinese)

45 Golkar Z, Bagasra O, Pace D G. Bacteriophage therapy: A potential solution for the antibiotic resistance crisis. Journal of Infection in Developing Countries, 2014, 8(2): 129-136.

46 Buckner M M C, Ciusa M L, Piddock L J V. Strategies to combat antimicrobial resistance: Anti-plasmid and plasmid curing. FEMS Microbiology Reviews, 2018, 42(6): 781-804.

47 U.S. Food and Durg Administration. FDA Releases 2014 NARMS Integrated Report; Finds Measurable Improvements in Antimicrobial Resistance Levels. [2016-11-18]. https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm529719.htm.